

# KOMMENTAR

**STATISTIK** Ein Aufruf zur Überwachung der gesamten Datenanalyse-Pipeline, nicht nur der *P*-Werte **S.612**

**FRÜHLINGSBÜCHER** Lässt Nicholas Sterns globale Vision die Grundwahrheit zu? **S.614**

**FRÜHLINGSBÜCHER** Metaphernhaufen verschleiert die Bedeutung von Junk-DNA **S.615**



**SPRING BOOKS** Grind, Politik und schmutzige Tricks im Leben des Polio-Impfstoffpioniers **S.620**



## Zeit für Einzelversuche

Präzisionsmedizin erfordert eine andere Art von klinischen Studien, die sich auf individuelle und nicht auf durchschnittliche Reaktionen auf die Therapie konzentriert, sagt **Nicholas J. Schork**.

Tagtäglich nehmen Millionen von Menschen Medikamente ein, die ihnen nicht helfen. **Jeden**

Die zehn Medikamente mit den höchsten Einnahmen in den Vereinigten Staaten helfen zwischen 1 von 25 und 1 von 4 der Menschen, die sie einnehmen (siehe „Unpräzisionsmedikamente“). Bei manchen Medikamenten wie etwa Statinen, die routinemäßig zur Senkung des Cholesterinspiegels eingesetzt werden, kann bereits einer von 50 davon schädlich sein. Es gibt sogar Medikamente, die für bestimmte ethnische Gruppen schädlich sind, da in klassischen klinischen Studien weiße westliche Teilnehmer bevorzugt werden<sup>2</sup>.

Die Erkenntnis, dass Ärzte die individuelle Variabilität berücksichtigen müssen, weckt großes Interesse an der „Präzisionsmedizin“. Im Januar kündigte US-Präsident Barack Obama an

215 Millionen US-Dollar teure nationale Präzisionsmedizin-Initiative. Dazu gehört unter anderem der Aufbau einer nationalen Datenbank mit den genetischen und anderen Daten von einer Million Menschen in den Vereinigten Staaten.

Klassische klinische Studien erfassen eine Handvoll Messungen von Tausenden von Menschen.

Präzisionsmedizin erfordert unterschiedliche Methoden zur Prüfung von Interventionen. Forscher müssen die unzähligen Faktoren – unter anderem genetische und umweltbedingte – untersuchen, die die Reaktion einer Person auf eine bestimmte Behandlung beeinflussen.

Studien, die sich auf eine einzelne Person konzentrieren – sogenannte N-of-1-Studien – werden ein entscheidender Teil des Mixes sein. Ärzte tun dies seit langem ad hoc. Zum Beispiel ein Arzt

kann ein Medikament gegen Bluthochdruck verschreiben und seine Wirkung auf den Blutdruck einer Person überwachen, bevor es ein anderes versucht. Aber nur wenige Kliniker oder Forscher haben diesen Ansatz in gut konzipierte Studien formalisiert – normalerweise werden nur eine Handvoll Messungen durchgeführt, und zwar nur während der Behandlung.

Wenn über einen ausreichend langen Zeitraum genügend Daten gesammelt werden und geeignete Kontrollinterventionen eingesetzt werden, kann der Studienteilnehmer sicher als Responder oder Non-Responder auf eine Behandlung identifiziert werden. Aggregierte Ergebnisse vieler N-von-1-Studien (die alle auf die gleiche Weise durchgeführt wurden) liefern Informationen darüber, wie Teilgruppen der Bevölkerung oder sogar die Gesamtbevölkerung besser behandelt werden können. ▶

Die Formalisierung und Skalierung des N-of-1-Ansatzes bedeutet die Lösung verschiedener praktischer Probleme. Dazu gehört die Nutzung der Vielfalt von Geräten zur Gesundheitsüberwachung, die Entwicklung neuer Geräte und die Identifizierung geeigneter Krankheitsbiomarker, etwa der im Blutkreislauf zirkulierenden Tumor-DNA. Es wird auch einen kulturellen Wandel auf vielen Ebenen erfordern – bei den Aufsichtsbehörden, in den Pharmaunternehmen und vor allem in der Klinik.

## EINE WELT VOLLER

**UNTERSCHIEDE** Die Entdeckung, dass eine Intervention bei bestimmten Gruppen gut funktioniert, geschieht relativ selten und oft durch Zufall. In großen, bevölkerungsbasierten Studien erzielen Forscher mit einem Medikament typischerweise enttäuschende Ergebnisse. Dies führt dazu, dass sie Ad-hoc-Post-Trial-Analysen durchführen und versuchen, die Faktoren zu identifizieren, die dazu führen, dass einige der Probanden scheinbar ansprechbar sind<sup>3</sup>.

Beispielsweise wurde festgestellt, dass das Medikament Gleevec (Imatinib) die Überlebensraten von

Leukämiepatienten<sup>4</sup> mit einer Chromosomenanomalie in ihren Tumoren, der sogenannten Philadelphia-Translokation, verdoppelt. Ebenso zeigt sich, dass Erbitux (Cetuximab) das Überleben von Menschen mit Darmkrebs verbessert, deren Tumorzellen einen mutierten EGFR tragen

Gen, aber kein mutiertes KRAS-Gen<sup>5</sup>.

Dieser Entdeckungsansatz ist bestenfalls ineffizient. An herkömmlichen Phase-III-Studien nehmen Tausende von Menschen teil. Die getestete Intervention wird häufig einer Gruppe nach dem Zufallsprinzip verabreicht, während eine andere Gruppe eine Scheinbehandlung erhält, beispielsweise eine Zuckerpille oder die Standardbehandlung, die Ärzte solchen Patienten verabreichen würden. Da nur wenige Daten zu Faktoren wie Genetik, Lebensstil und Ernährung gesammelt werden, deuten die Ergebnisse dieser Studien oft darauf hin, dass eine weitere Studie erforderlich ist, um die Wirksamkeit der Intervention bei den scheinbaren Respondern zu validieren und die zugrunde liegenden Mechanismen zu ermitteln.

Es wurden verschiedene Studiendesigns entwickelt, die der Variabilität zwischen Patienten besser Rechnung tragen. Basket-Studien, die vor allem bei Krebs eingesetzt werden, testen die Wirksamkeit einer Intervention anhand ihrer Wirkungsweise, unabhängig davon, welche Krankheit damit behandelt werden soll. Beispielsweise wird die MATCH-Studie des US-amerikanischen National Cancer Institute, die voraussichtlich im Mai starten wird, genetische Marker von Tumoren verwenden, um 1.000 Menschen mit verschiedenen Arten von Krebs im Spätstadium verschiedenen Behandlungs-„Körben“ zuzuordnen. Die Körbe werden etwa 30 Patienten umfassen, die alle bestimmte genetische Anomalien aufweisen; Den Teilnehmern wird eines von rund 25 Medikamenten verabreicht. Die Wirksamkeit der verschiedenen genetischen Anpassungen der Behandlung wird im Verlauf der Studie verglichen.

In Dachstudien testen Forscher die Wirksamkeit mehrerer Medikamente in einer Studie zu einer einzelnen Krankheit. Dieser Ansatz wird in der laufenden klinischen Studie „Stand Up To Cancer and Melanoma Research Alliance Dream Team“ der Yale University verwendet, an der ich beteiligt bin

## UNPRÄZISIONSMEDIZIN

Für jede Person, der sie helfen (blau), verbessern die zehn Medikamente mit den höchsten Einnahmen in den Vereinigten Staaten den Zustand von 3 bis 24 Menschen (rot).

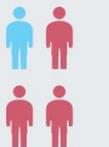
1. ABILIFY (Aripiprazol)  
Schizophrenie



2. NEXIUM (Esomeprazol)  
Sodbrennen



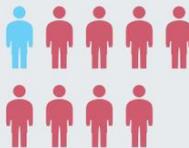
3. HUMIRA (Adalimumab)  
Arthritis



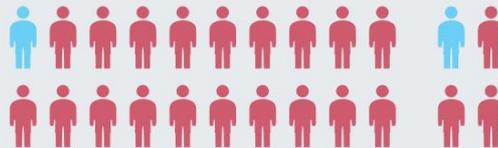
4. CRESTOR (Rosuvastatin)  
Hoher Cholesterinspiegel



5. CYMBALTA (Duloxetine)  
Depression



6. ADVAIR DISKUS (Utiasonpropionat)  
Asthma



7. ENBREL (Etanercept)  
Schuppenflechte



8. REMICADE (Infliximab)  
Morbus Crohn



9. COPAXON (Glatirameracetat)  
Multiple Sklerose



10. NEULASTA (Peglglastim)  
Neutropenie



Basierend auf veröffentlichten NNT-Werten (Number Needed to Treat). Eine vollständige Liste der Referenzen finden Sie in den ergänzenden Informationen unter [go.nature.com/4dr76f](http://go.nature.com/4dr76f).

in New Haven, Connecticut, und am Translational Genomics Research Institute in Phoenix, Arizona. Wir geben etwa 70 von 100 Menschen mit Melanomen im Spätstadium eine genomgesteuerte Behandlung und wählen aus einer Reihe von etwa 40 Medikamenten aus (die übrigen Teilnehmer erhalten die Standardbehandlung, die solchen Patienten normalerweise verabreicht wird). Hier wird die Wirksamkeit der Übereinstimmung von Medikamenten und Genetik mit der Standardversorgung verglichen.

Schließlich zielen adaptive Studien darauf ab, die Interventionen während der laufenden Studie auf der Grundlage der Patientenreaktionen auf die Patienten abzustimmen.

Selbst diese Versuchsdesigns sind möglicherweise nicht ausreichend personalisiert. Bei Menschen, die beispielsweise eine bestimmte Mutation aufweisen, von der bekannt ist, dass sie von einem bestimmten Medikament angegriffen wird, können viele andere Faktoren zur Reaktionsfähigkeit einer Person beitragen.

Dies gilt insbesondere für Menschen mit Krebs. Das Medikament Vemurafenib beispielsweise wurde in den USA zur Behandlung von Melanomen im Spätstadium bei Menschen mit Tumoren eingesetzt, die Träger der BRAF(V600E)-Mutation. Einige Tumorzellen entwickeln jedoch andere Anomalien, die sie gegen das Medikament resistent machen. Daher müssen Ärzte, die über die Verschreibung von Vemurafenib nachdenken, möglicherweise eine ganze Reihe von Biomarkern berücksichtigen.

Träger der BRAF(V600E)-Mutation. Einige Tumorzellen entwickeln jedoch andere Anomalien, die sie gegen das Medikament resistent machen. Daher müssen Ärzte, die über die Verschreibung von Vemurafenib nachdenken, möglicherweise eine ganze Reihe von Biomarkern berücksichtigen.

### VERGLEICH VON BEHANDLUNGEN

Bei N-of-1-Studien müssen alle möglichen relevanten Daten für eine Person so oft wie möglich gesammelt werden – vielleicht täglich oder in regelmäßigen Abständen über Monate oder Jahre hinweg.

Es könnten die üblichen Design- und statistischen Sicherheitsvorkehrungen getroffen werden, wie z. B. die Verblindung von Patienten und Experimentatoren gegenüber den getesteten Arzneimitteln und der Einsatz von Kontrollinterventionen (z. B. Zeiträume der Standardversorgung). Darüber hinaus würden geeignete Crossover-Designs, bei denen der gleichen Person abwechselnd unterschiedliche Interventionen verabreicht werden (möglicherweise mit „Auswasch“-Zeiten

zwischen den Interventionen), den Experimentatoren

Vergleichen Sie die Wirkung verschiedener Behandlungen bei derselben Person.

Bei richtiger Durchführung könnten Behauptungen über die Reaktion einer Person auf eine Intervention genauso gut durch eine statistische Analyse gestützt werden wie durch Analysen zur Bewertung der Reaktionen auf Bevölkerungsebene auf der Grundlage klassischer klinischer Studien<sup>6</sup>.

Ein Beispiel für diesen Ansatz ist eine Studie<sup>7</sup> In Australien wurden bei 132 Personen, die über einen Zeitraum von drei Jahren verschiedene Medikamente einnahmen, die gemeldeten Schmerzen, Schwellungen und andere Symptome im Zusammenhang mit Arthrose und chronischen Schmerzen gemessen. Für jede Person wurden über einen Zeitraum von 12 Wochen alle zwei Wochen Messungen durchgeführt, wobei der Patient ein bestimmtes Medikament entweder abgesetzt oder eingenommen hatte. Durch den Vergleich der vor und nach den verschiedenen Behandlungen gesammelten Daten zeigten die Forscher, dass die formalisierten N-of-1-Studien zwar zunächst kostspielig waren, aber zu wirksameren Verschreibungen führten.

Manchmal sind N-of-1-Versuche weder angemessen noch durchführbar. Beispielsweise sind die Kosten für öffentliche Gesundheitsstudien, die die Wirkung eines bevölkerungsweiten Eingriffs wie der Zugabe von Fluorid zum Trinkwasser untersuchen, wahrscheinlich zu hoch. Um objektive Aussagen über individuelle Reaktionen zu machen, müssen geeignete Maßnahmen (z. B. zur Tumorprogression) wiederholt und effizient ergriffen werden.

Dennoch ist nicht immer klar, was gemessen werden soll. Nur ein Bruchteil der Tausenden vorgeschlagenen Biomarker hat sich in der Klinik als nützlich erwiesen.

In vielen Fällen ist jedoch ein N-of-1-Ansatz ideal. Für einige seltene Krankheiten werden solche Studien bereits notgedrungen durchgeführt, oft jedoch ohne den Einsatz ausgefeilter Studiendesigns und ohne notwendigerweise die Sammlung geeigneter Informationen, um Hypothesen über den Wirkmechanismus des Arzneimittels aufzustellen. Viele experimentelle Medikamente werden auch im „Compassionate Use“-Umfeld verabreicht.

Und viele weit verbreitete Medikamente werden zur Bekämpfung von Krankheiten bereitgestellt, für die sie nicht zugelassen sind („Off-Label-Verschreibung“), also an Menschen, die auf alle anderen Behandlungen nicht ansprechen. Beispiele hierfür sind die Verwendung des Arzneimittels Mexiletin zur Behandlung der seltenen Muskelerkrankung nicht-dystrophische Myotone und experimentelle Behandlungen des Ebola-Virus.

Gut konzipierte N-of-1-Studien könnten auch in den frühen Phasen der klinischen Arzneimittelentwicklung oder bei der Neuverwendung von Arzneimitteln nützlich sein – um die molekularen und physiologischen Wirkungen einer neuen Verbindung (oder einer alten Verbindung in einem neuen Kontext) zu untersuchen. Ebenso könnten Studien zur Untersuchung der Sicherheit und angemessenen Dosierung von Arzneimitteln einen N-of-1-Ansatz verfolgen. Derzeit werden in klinischen Studien der Phasen I und II üblicherweise unterschiedliche Mengen eines Medikaments an eine kleine Gruppe gesunder Freiwilliger verabreicht. Besser wäre es, die Dosierung an das Stoffwechselprofil des Einzelnen anzupassen.

N-of-1-Studien könnten so konzipiert werden, dass sie Ärzten bei der Erkennung des Krankheitsausbruchs helfen. Für

So betrachten US-Ärzte im Allgemeinen Werte eines Blutproteins namens CA125 von mehr als 30 oder 35 als Hinweis auf Eierstockkrebs.

Allerdings kann ein Wert von 20 oder 25 Anlass zur Sorge geben, wenn der durchschnittliche CA125-Wert der Person im Vergleich zum Vorjahr bei etwa 10 oder 15 lag<sup>8</sup>. Das Ziel der registrierten klinischen Studie „Tanner Project“ (www.tannerproject.org), an der ich beteiligt bin, besteht darin, persönliche Schwellenwerte für die Aufdeckung des Krankheitsausbruchs festzulegen.

Durch die Suche nach Gemeinsamkeiten zwischen mehreren N-of-1-Studien – in denen dieselben Datentypen mit denselben Verfahren erfasst werden – sollten „Eine Forscher in der Lage sein, Rückschlüsse auf die Wirksamkeit einer Studie zu ziehen Eingriffe in bestimmte Untergruppen der Bevölkerung, beispielsweise bei Menschen mit bestimmten genetischen Merkmalen, sowie in die gesamte Bevölkerung.

Verschiedene Teams entwickeln und testen Algorithmen, um Interventionen oder eine Kombination davon auf Einzelpersonen auf der Grundlage ihrer genetischen Ausstattung, Biochemie, Ernährung und anderer Faktoren abzustimmen. Beispielsweise ist die Anpassung von Medikamenten an Tumorprofile ein zentrales Ziel der Dachstudie „Stand Up To Cancer“.

#### ES PASSIEREN LASSEN

Es gibt erhebliche Hürden, N-of-1-Studien alltäglich zu machen. Aufsichtsbehörden, Forscher und Kliniker haben zu Recht Bedenken, sich von klassischen klinischen Studien zu lösen. Pharmaunternehmen konzentrieren sich in der Regel auf Medikamente, die wahrscheinlich von Tausenden oder Millionen Menschen verwendet werden. Darüber hinaus ist es kostspielig, Behandlungen individuell auf die Patienten abzustimmen. Beispielsweise verlangt das Krebsbehandlungsunternehmen Foundation Medicine in Cambridge, Massachusetts, Patienten zwischen 5.000 und 7.500 US-Dollar für die Sequenzierung ihrer Tumore und die Nutzung der Ergebnisse zur Beratung bei Behandlungen. Und es gibt noch viel zu tun in Bezug auf Biomarker, Überwachungsgeräte, Studiendesigns und Datenanalysemethoden.

Eine Schlüsselkomponente wird die Umwandlung der täglichen klinischen Versorgung in solide N-of-1-Studien sein. Meiner Ansicht nach ist die Zeit aus drei Gründen reif.

Erstens besteht ein wachsendes Interesse an „Omics“-Assays, die die einzigartigen Eigenschaften von Menschen auf molekularer Ebene offenlegen. Forscher und Kliniker untersuchen die Blutmetaboliten der Menschen (ihr Metabolom) und die Mikroben in ihren Körpern (ihr Mikrobiom) sowie ihre DNA und RNA<sup>9</sup>.

Zweitens werden kostengünstige und effiziente Geräte zur Erfassung von Gesundheitsdaten verfügbar, etwa die Apple Watch, kontinuierliche Glukosemessgeräte und tragbare Elektroenzephalogramm-Monitore (EEG). Schließlich sind es immer mehr Regierungen und Finanzierungseinrichtungen für Biowissenschaften auf der ganzen Welt

Unterstützung eines gezielteren Ansatzes sowie der Patienteneinbindung in der Medizin, beispielsweise durch das 2010 gegründete US-amerikanische Patient-Centered Outcomes Research Institute.

Ich bin zuversichtlich, dass Regierungen, Regulierungsbehörden und Pharmaunternehmen letztendlich anspruchsvolle, gut konzipierte N-of-1-Studien unterstützen werden. Dadurch könnten Millionen US-Dollar eingespart werden, die für unangemessene Eingriffe, die Behandlung und Behandlung anhaltender oder wiederkehrender Krankheiten sowie für herkömmliche Phase-III-Studien (die zwischen 100 und 700 Millionen US-Dollar pro Medikament kosten können) ausgegeben werden. Regulierungsbehörden wie die US-amerikanische Food and Drug Administration beginnen, die Bedeutung individueller Reaktionen zu erkennen<sup>10</sup>.

Und ausreichende finanzielle oder marktbezogene Anreize seitens der Regierung könnten Pharmaunternehmen davon überzeugen, ihren Fokus weg von „Blockbuster“-Medikamenten zu richten – insbesondere angesichts der schlechten Renditen der Arzneimittelforschung in den letzten Jahren.

Der Schlüssel zur Verankerung der Präzisionsmedizin im Mainstream ist der ständige Wandel in der Beziehung zwischen Patienten und Ärzten. Ein großer Vorteil des N-of-1-Ansatzes gegenüber klassischen Studien besteht darin, dass Patienten keine Versuchskaninchen mehr sind, deren Beteiligung an einer Studie möglicherweise nur künftigen Generationen hilft. In N-of-1-Studien wird die Wirksamkeit verschiedener Behandlungen für die tatsächlichen Teilnehmer überprüft.

Tatsächlich sind Mitglieder von Hunderten von Patientenvertretungen, beispielsweise für seltene genetische Krankheiten, bestrebt, sich an Studien zur Erprobung von Medikamentenkandidaten zu beteiligen.

Ärzte müssen sich der individuellen Situation jedes Patienten stärker bewusst werden – etwas, das die meisten Menschen seit langem fordern. <sup>y</sup>

---

Nicholas J. Schork ist Direktor für Humanbiologie am J. Craig Venter Institute in La Jolla, Kalifornien, USA. Er ist außerdem Professor an der University of California, San Diego, und am Translational Genomics Research Institute (TGen) in Phoenix, Arizona, USA.

E-Mail: nschork@jvci.org

- Mukherjee, D. & Topol, EJ Prog. Herz-Kreislauf. Dis. 44, 479–498 (2002).
- Currie, GP, Lee, DK & Lipworth, BJ Drug Saf. 29, 647–656 (2006).
- Uryniak, T. et al. Stat. Biopharmaceut. Res. 3, 476–487 (2011).
- Druker, BJ et al. N. engl. J. Med. 344, 1038–1042 (2001).
- Karapetis, C.S. et al. N. engl. J. Med. 359, 1757–1765 (2008).
- Kravitz, RL & Duan, N. Design und Implementierung von N-of-1-Studien: Ein Benutzerhandbuch (Agency for Healthcare Research and Quality, 2014).
- Schuffham, PA et al. J.Gen. Praktikum. Mit. 25, 906–913 (2010).
- Drescher, CW et al. J. Clin. Oncol. 31, 387–392 (2013).
- Chen, R. et al. Zelle 148, 1293–1307 (2012).
- US-amerikanische Lebensmittel- und Arzneimittelbehörde. Den Weg für personalisierte Medizin ebnet: Die Rolle der FDA in einer neuen Ära der Entwicklung medizinischer Produkte (US-Gesundheitsministerium, FDA, 2013).